



L'effetto del diabete e dell'utilizzo delle statine sul rischio di infezioni

Pistoia, 29 settembre 2016

laura.policardo@ars.toscana.it

Background epidemiologico

- Precedenti studi epidemiologici hanno dimostrato che le persone affette da diabete sono piu' soggette di altri a contrarre infezioni (Casqueiro et al. 2012; Peleg et al. 2007; Muller et al. 2005), mentre ancora non e' chiara la questione se l'uso di statine da parte di questi pazienti influisca su questo rischio (Hester L van den Hoek et al., 2011; Imad M. Tleyjeh et al., 2009)



Obiettivo dello studio

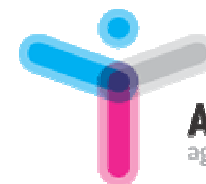
- Verificare:
 - se il diabete influenza il rischio di infezioni (con particolare riferimento alle polmoniti e alle infezioni batteriche in generale)
 - Se l'uso di statine influenza il rischio di contrarre infezioni in pazienti diabetici e non

Metodi - 1

- Per condurre l'analisi, sono stati “linkati” 4 dataset diversi: anagrafe degli assistibili, diabetici MaCro, SDO, Dataset Farmaci (FED+SPF)
- Il gruppo di individui studiati comprende individui mai stati diabetici, e diabetici accertati al 1 gennaio 2011 (sono dunque esclusi, per evitare possibili bias, individui diventati diabetici tra il 2 gennaio 2011 e il 31 dicembre 2015).

Metodi - 2

- In prima istanza sono stati calcolati i tassi di ospedalizzazione per polmoniti e per infezioni batteriche in generale (elencate in seguito), distintamente per diabetici e non, e successivamente e' stata condotta un'analisi di sopravvivenza (Cox) considerando come failure il primo ricovero con diagnosi primaria di ciascuna infezione intercorso tra il 1 gennaio 2011 e il 31 dicembre 2015.
- Nell'analisi di sopravvivenza, ciascun individuo e' stato osservato dal 1 gennaio 2011, fino alla minore tra le seguenti date: morte o trasferimento ad altra regione, ospedalizzazione per infezione, oppure la fine del follow-up (31 dicembre 2015).



Codici di estrazione (Hamilton et al. 2013)

- **Polmoniti:** ICD9 480.1, 480.2, 480.8, 480.9, 481, 482.0-.9, 483.0, 485, 486
- **Infezioni urinarie (cistiti, pielonefriti, prostatiti):** ICD9 590.1, 590.10, 590.11, 590.2, 595.0, 595.89, 601.0, 601.2, 601.3, 599
- **Osteomieliti (acute, croniche, ovunque, non specificate, periostiti):** ICD9 730.00-.09, 730.10-.19, 730.20-.29, 730.30-.39
- **Celluliti:** ICD9 681.00, 681.10, 681.9, 682, L03.0-.9
- **Meningiti batteriche:** ICD9 320.0, 320.1, 320.2, 320.3, 320.81, 320.82, 320.89, 320.9
- **Sinusiti, otiti medie/esterne:** ICD9 380.10, 380.11, 381.00, 381.01, 381.02, 382.00, 382.01, 461.0-.8
- **Setticemia/batteremia (compreso malattia meningococcica):** ICD9 036.0, 036.2, 036.3, 036.9, 038.0, 038.1, 038.2, 038.4, 038.40, 038.41, 038.42, 038.9, 041.00, 041.01, 041.02, 041.03, 041.04, 041.05, 041.09, 041.10-.19, 041.3-.7, 041.81, 041.89, 041.9, 790.7, 117.9, 112.5, 112.81
- **Ascessi:** ICD9 324.0, 324.9, 513.0, 567.2, 569.5, 572.0, G06.

Analisi descrittiva: Tassi grezzi di ospedalizzazione per infezioni

Dataset: 3.663.422 individui, di cui 192.375 diabetici

Polmoniti	DIABETICI			
	casi	tasso (x1000)	95% IC	
2011	1335	7.12	6.75	7.51
2012	1115	6.26	5.90	6.63
2013	1149	6.77	6.39	7.18
2014	1092	6.77	6.38	7.18
2015	1037	6.78	6.38	7.20

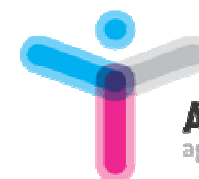
Polmoniti	NON DIABETICI			
	casi	tasso (x1000)	95% IC	
2011	5552	1.61	1.57	1.66
2012	5014	1.48	1.44	1.52
2013	4885	1.46	1.42	1.51
2014	4962	1.51	1.47	1.56
2015	4453	1.39	1.35	1.43

Tutte IB	DIABETICI			
	casi	tasso (x1000)	95% IC	
2011	1984	10.59	10.14	11.07
2012	1704	9.60	9.15	10.06
2013	1729	10.25	9.78	10.74
2014	1684	10.52	10.03	11.03
2015	1583	10.44	9.94	10.97

Tutte IB	NON DIABETICI			
	casi	tasso (x1000)	95% IC	
2011	8107	2.36	2.30	2.41
2012	7195	2.12	2.08	2.17
2013	7158	2.15	2.10	2.20
2014	7060	2.16	2.11	2.21
2015	6547	2.04	1.99	2.09

Prevalenza nell'utilizzo delle statine

	Soggetti in terapia al 31 dicembre 2010		
	Precedenti eventi cardiov.	No precedenti eventi cardiov.	Totale
	<i>No. [rate (%)]</i>	<i>No. [rate (%)]</i>	<i>No. [rate (%)]</i>
No Diabete	33,679 [44.17]	132,462 [3.90]	166,141 [4.79]
Diabete	15,271 [56.52]	48,897 [29.57]	64,181 [33.36]

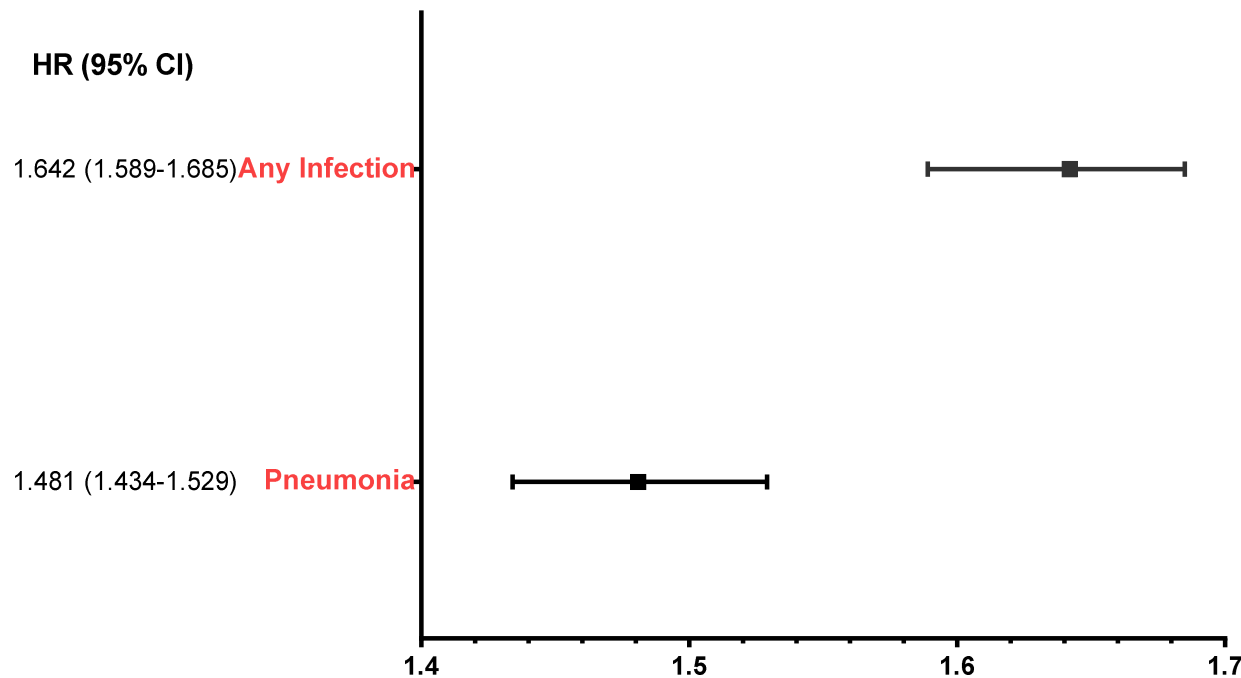


Analisi di sopravvivenza: modello cox multivariato

Covariate utilizzate (calcolate al 31 dic. 2010):

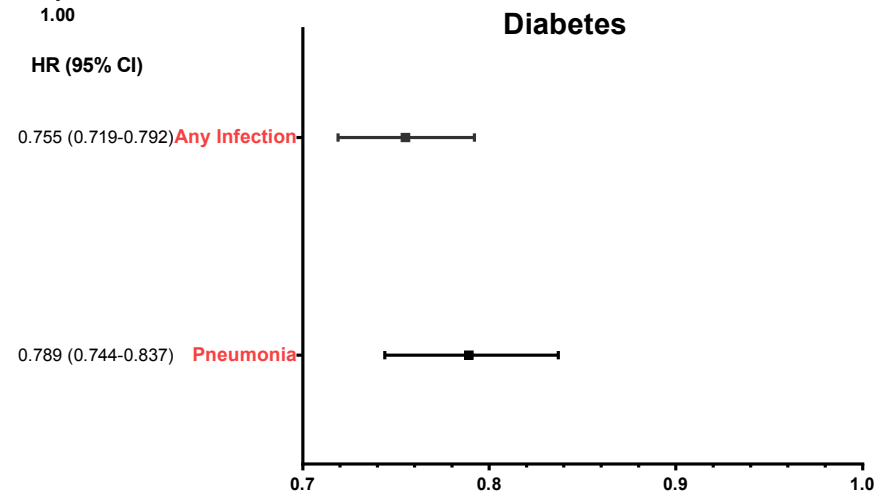
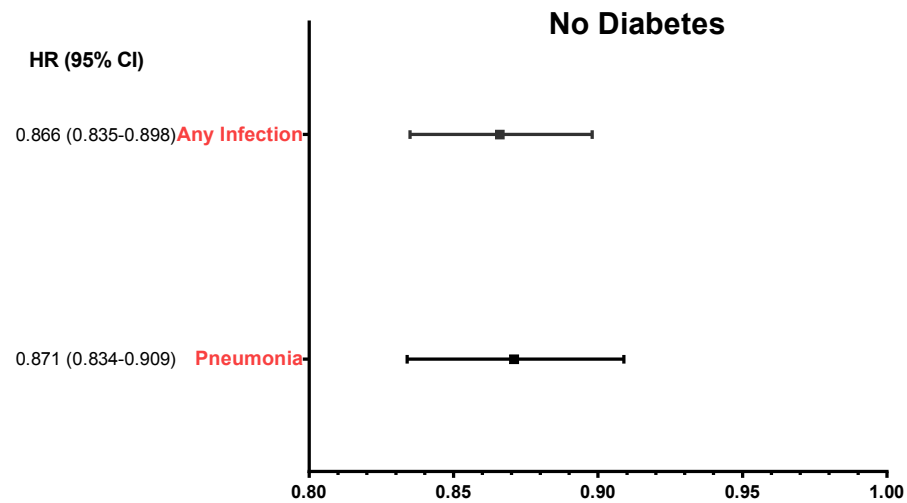
- Diabete
- Eta'
- Genere
- MMG aderente alla sanita' di iniziativa
- Indice di comorbidity (indicatore sintetico che varia da 0 a 2)
- Ospedalizzato almeno una volta per scompenso cardiaco acuto(410.xx), ictus ischemico (430.xx, 431.xx, 432.xx, 434.xx or 436.xx), scompenso cardiaco cronico, insufficienza renale, amputazione arto inferiore
- Terapia insulinica (A10AB*, A10AC*, A10AD*, A10AE*),
- Terapia a base di ipoglicemizzanti orali (ATC A10BA*, A10BB*, A10BC*, A10BD*, A10BE*, A10BF*, A10BG*, A10BH*, A10BX*)
- Terapia a base di aspirina (B01AC06)
- Terapia a base di statine (C10AA*, C10BA*, C10BX*)
- Ex-Asl di residenza (dummies, una per ogni asl)
- Status di migrante (cittadino non italiano)

L'effetto del diabete sul rischio infezioni

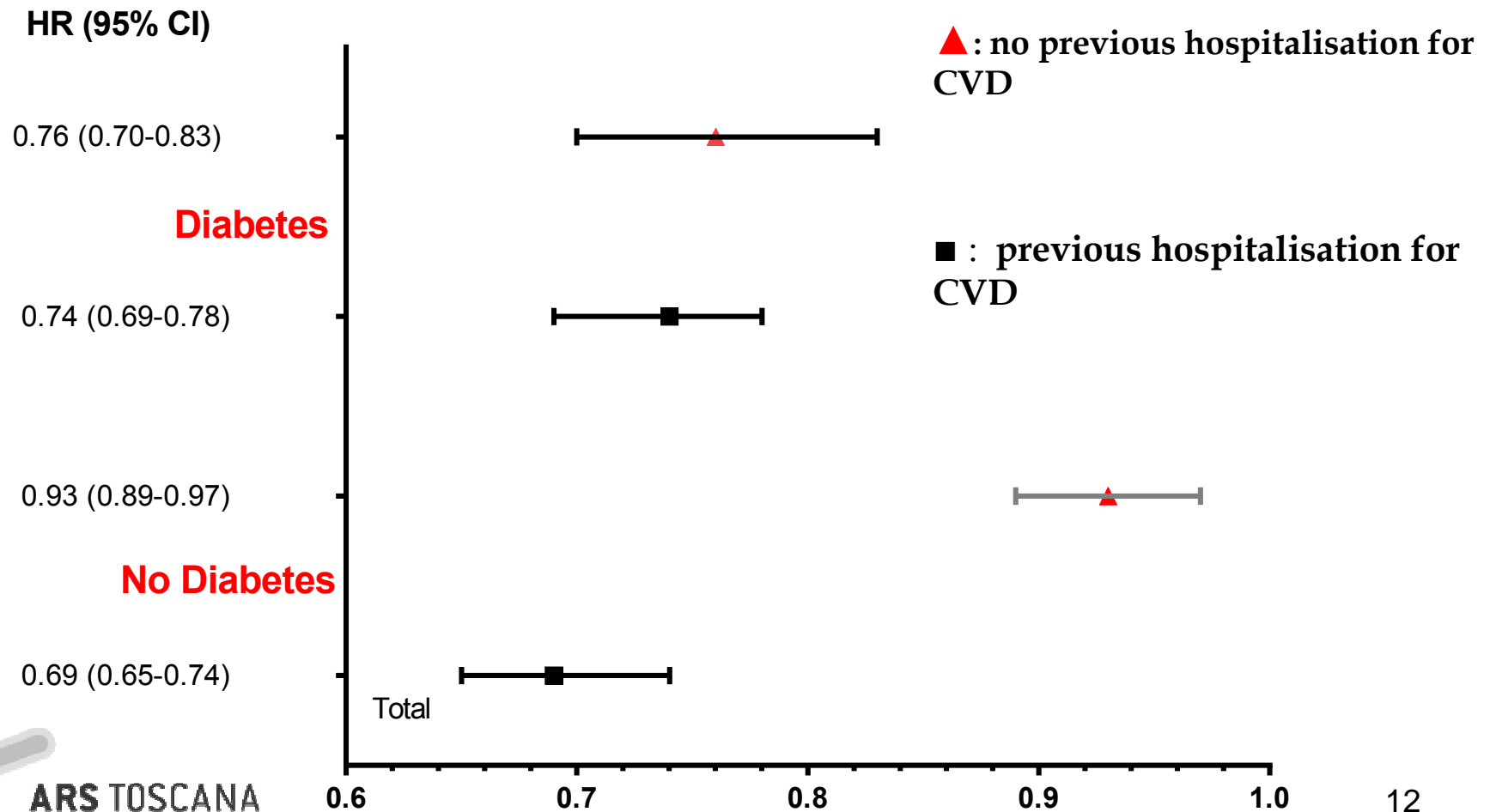


Hazard ratio a 5 anni associato al diabete con intervalli di confidenza al 95%
Il modello prevede l'aggiustamento per età, genere, precedenti ospedalizzazioni per malattie cardiovascolari, precedenti terapie, charlson index.
($P < 0.0001$ per entrambe le stime).

L'effetto delle statine sul rischio infezioni

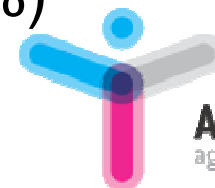


L'effetto delle statine sul rischio infezioni (tutte) - 2



Conclusioni

- Il diabete costituisce un fattore di rischio per le ospedalizzazioni per infezioni (con un eccesso di rischio di circa il 50% a cinque anni per le polmoniti, e 65% circa per tutte le infezioni batteriche)
- L'utilizzo di statine riduce questo rischio, sia nelle persone diabetiche che non
- L'effetto protettivo e' maggiore nelle persone diabetiche per tutte le IB (25% circa) e in quelle non diabetiche con precedenti eventi cardiovascolari, mentre e' (quasi) trascurabile nelle persone non diabetiche senza precedenti eventi cardiovascolari (7%)



Referenze citate in questa presentazione

- Casqueiro et al. 2012 “Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis” Indian Journal of Endocrinol. Metab 16(1):S27-S36
- Peleg et al. 2007 “Common infections in diabetes: pathogenesis, management, and relationship to glycaemic control”. Diabetes Metab Res Rev. 23:3-13
- Muller et al. 2005. “Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus” Clinical Infectious Diseases 41(3):281-288
- Hester L van den Hoek et al., 2011. “Statins and prevention of infections: systematic review and meta-analysis of data from large randomised placebo controlled trials”, British medical Journal;343:d7281
- Imad M. Tleyjeh, 2009. “Statins for the Prevention and Treatment of InfectionsA Systematic Review and Meta-analysis” Archive of Internal Medicine (JAMA). 2009;169(18):1658-1667. doi:10.1001/archinternmed.2009.286
- Hamilton et al., 2013. “Incidence and Predictors of Hospitalization for Bacterial Infection in Community-Based Patients with Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study” PlosOne vol. 8(3) pp. 1-8.